

И.А. САНЕЦ ¹, А.Е. СИЛИН ¹, Ю.И. ЯРЕЦ ¹, В.В. АНИЧКИН ²



ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ВЕНОЗНОГО ТРОМБОЭМБОЛИЗМА У ХИРУРГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

РНПЦ радиационной медицины и экологии человека ¹,
Гомельский государственный медицинский университет ², г. Гомель,
Республика Беларусь

Цель. Изучить встречаемость генетических маркеров венозного тромбоэмболизма (FV:G1691A, FII:G20210A, PAI-1:5G/4G и MTHFR:C677T) у пациентов, перенесших в прошлом тромбоз глубоких вен и/или тромбоэмболию легочной артерии, и у хирургических пациентов без эпизодов флеботромбоза в анамнезе.

Материал и методы. Объект исследования составили пациенты (n=54), страдающие желчнокаменной болезнью. Все исследуемые были разделены на две группы. В первую (n=29, 12 мужчин и 17 женщин, средний возраст – 59,4±12,4 года) вошли пациенты, перенесшие в прошлом тромбоз глубоких вен нижних конечностей и/или ТЭЛА. Вторую группу (n=25, 9 мужчин и 16 женщин, средний возраст 54,7±8,4 года (M±σ)) составили пациенты без эпизодов венозного тромбоэмболизма в анамнезе. У пациентов обеих групп проводили молекулярно-генетическое тестирование четырех основных факторов, ассоциированных с предрасположенностью к тромботическим осложнениям: FV:G1691A, FII:G20210A, PAI-1:5G/4G и MTHFR:C677T. Исследование проводили методом полимеразной цепной реакции с использованием трех различных олигонуклеотидных праймеров для выявления каждого генетического полиморфизма (мутации).

Результаты. Мутация FV:G1691A Лейдена определялась достоверно чаще у пациентов, перенесших тромбоз глубоких вен и/или тромбоэмболию легочной артерии, чем у хирургических пациентов без венозного тромбоза в анамнезе (25% и 4% соответственно; p=0,038).

Такие генетические маркеры венозного тромбоэмболизма, как мутация FII:G20210A, полиморфизм PAI-1:5G/4G и MTHFR:C677T встречались одинаково часто и существенно не различались как в группе пациентов с венозными тромботическими осложнениями, так и в контрольной группе (p=0,349; p=0,751; p=0,416 соответственно).

Заключение. Присутствие Лейденской мутации V фактора свертывания у хирургических пациентов повышает риск тромботических осложнений в послеоперационном периоде. Наличие у пациентов генетических дефектов FII, PAI-1, MTHFR существенно не влияет на вероятность развития послеоперационного тромбоза.

Ключевые слова: венозный тромбоэмболизм, Лейденская мутация, протромбин, метилентетрагидрофолатредуктаза, ингибитор активации плазминогена

Objective. To study the occurrence of genetic markers of the venous thromboembolism (FV:G1691A, FII:G20210A, MTHFR:C677T and PAI-1:5G/4G) in patients who have previously had deep vein thrombosis and/or the pulmonary embolism as well as in surgical patients without phlebothrombosis episodes in the anamnesis.

Methods. The subjects of the study were patients (n=54) suffering from cholelithiasis. All individuals were divided into two groups: group 1 consisted of patients with deep vein thrombosis and/or pulmonary embolism in the past (n=29, 12 males and 17 females, the mean age of patients was 59.4±12.4 years). The second group was presented by patients without venous thromboembolism in the case history (n=25, 9 males and 16 females, the mean age – 54.7±8.4 years). The molecular genetic testing of four main factors associated with a predisposition to thrombotic complications (FV:G1691A, FII:G20210A, MTHFR:C677T and PAI-1:5G/4G) was performed in patients of both groups. The study was carried out using the PCR method with three different oligonucleotide primers to identify each genetic polymorphism (mutation).

Results. The incidence of Leiden mutation (FV:G1691A) in the surgical patients with the venous thromboembolism was significantly higher than in patients without phlebothrombosis episodes in the past (25% and 4%, respectively, p=0.038).

There were no significant differences between the groups of patients with the venous thrombotic complications and in the control group patients in terms of others genetic polymorphism: FII: G20210A (p=0.349), PAI-1: 5G/4G (p=0.751) and MTHFR: C677T (p=0.416).

Conclusions. The presence of the Leiden mutation of the V coagulation factor in surgical patients significantly increases the risk of thrombotic complications in the postoperative period. The presence of FII:G20210A, PAI-1:5G/4G, MTHFR:C677T genetic defects in surgical patients are not associated with the likelihood of the postoperative thrombosis development.

Keywords: venous thromboembolism, Leiden mutation, prothrombin, methylene tetrahydrofolatereductase, inhibitor of plasminogen activation

Novosti Khirurgii. 2018 Mar-Apr; Vol 26 (2): 155-162
Genetic Markers of Venous Thromboembolism in Surgical Patients
I.A. Sanets, A.E. Silin, Yu.I. Yarets, V.V. Anichkin

Научная новизна статьи

Изучена встречаемость генетических маркеров венозного тромбоза (FV:G1691A, FII:G20210A, PAI-1:5G/4G и MTHFR:C677T) в группах пациентов, перенесших тромбоз глубоких вен (1) и без эпизодов флеботромбоза в анамнезе (2). Установлено, что в группах исследуемых статистически отличалась частота мутации FV:G1691A Лейдена (25% и 4% соответственно; $p=0,038$). Присутствие Лейденской мутации повышает риск тромботических осложнений в послеоперационном периоде, в то время как наличие генетических дефектов FII, PAI-1, MTHFR существенно не влияет на вероятность развития послеоперационного тромбоза.

What this paper adds

The occurrence of genetic markers of venous thromboembolism (FV: G1691A, FII: G20210A, PAI-1: 5G / 4G and MTHFR: C677T) was studied in the groups of patients, who have had deep vein thrombosis (1) and without phlebothrombosis episodes in the anamnesis (2). It has been found out that the frequency of mutation FV: G1691A Leiden (25% and 4%, respectively, $p = 0.038$) was statistically different in the study groups. The presence of the Leiden mutation increases the risk of thrombotic complications in the postoperative period, while the presence of genetic defects FII, PAI-1, MTHFR does not significantly affect the likelihood of the postoperative thrombosis.

Введение

Тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей и тромбоз легочной артерии (ТЭЛА), объединяемые термином венозный тромбоз (ВТЭ), являются актуальной проблемой современной ургентной и плановой хирургии. Частота развития флеботромбоза после хирургических вмешательств, по данным разных авторов, составляет 20-59% [1, 2, 3], причем свыше 70% случаев ТГВ нижних конечностей после общехирургических операций протекает бессимптомно и не диагностируется [2]. Посттромбофлебитический синдром, развивающийся в большинстве случаев после перенесенного проксимального ТГВ, приводит к хронической венозной недостаточности, длительной утрате трудоспособности, инвалидизации. ТЭЛА является одной из основных причин внезапной смерти пациентов в стационаре. У пациентов, перенесших тромботическое поражение ветвей легочной артерии, впоследствии развивается хроническая легочная гипертензия и правожелудочковая сердечная недостаточность [1, 2].

Общепринятым считается выделение врожденных и приобретенных факторов риска венозного тромбоза [3]. К наследственно обусловленным факторам риска относят различные нарушения в системе гемостаза: дефицит естественных антикоагулянтов (протеинов С и S, антитромбина III), мутации генов, кодирующих синтез V, II факторов свертывания, полиморфизм генов, контролирующих уровень гомоцистеина в крови — метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), изменения в системе фибринолиза — повышение уровня ингибитора активации плазминогена (PAI-1); дисфибриногеномию. К приобретенным факторам относят возраст пациента старше сорока лет, перенесенные травмы, в том числе операционные,

длительную иммобилизацию и ограничение двигательной активности, онкологию, беременность и ранний послеродовой период, применение эстроген-гестагенных препаратов, ожирение, курение, сахарный диабет, варикозную болезнь, состояния, приведшие к выраженной сердечной, дыхательной или полиорганной недостаточности и т.д. [3, 4, 5].

Из доказанных врожденных предпосылок развития ВТЭ наиболее частыми являются мутации генов, ответственных за синтез V и II факторов свертывания [3, 4]. Ряд авторов указывают на значительный вклад в тромботический потенциал крови полиморфизма генов, кодирующих синтез PAI-1 и MTHFR [6, 7].

При Лейденской мутации гена V фактора свертывания в 1691-м положении нуклеотидной цепи происходит замена гуанина на аденозин (G1691A), что приводит к замене в самом белке фермента в положении 506 аргинина на глутамин (Arg506Gln). При этом фактор V становится невосприимчивым (резистентным) к разрушающему действию активированного протеина C, что существенно увеличивает риск развития неконтролируемого свертывания крови [8].

Отдельные виды полиморфизма гена протромбина связывают с повышенным риском тромботических осложнений. Так, замена гуанина на аденин в положении 20210 нуклеотидной цепи гена протромбина (G20210A) приводит к избыточному (в 1,5-2 раза) синтезу II фактора свертывания. Повышенное содержание в крови протромбина естественным образом увеличивает потенциальный риск ВТЭ [8, 9, 10].

Склонность индивидуума к ВТЭ может быть связана с нарушением в системе фибринолиза, в частности, с повышением уровня ингибитора активации плазминогена 1 (PAI-1). Главный полиморфизм гена PAI-1, ассоциируемый с повышенным риском ВТЭ, известен

как полиморфизм 4G/5G. Сущность его заключается в том, что в промоторной области гена PAI-1 есть участок, который может содержать последовательность из четырех или пяти оснований гуанина (4G или 5G). С промотором гена 5G может связываться как активатор, так и репрессор, а с промотором гена 4G — только активатор. Поэтому ген 5G легко включается и легко выключается, а ген 4G легко включается, но плохо выключается. Следовательно, аллель 4G сопровождается большей активностью, чем аллель 5G, и у носителей аллеля 4G концентрация PAI-1 выше, чем у носителей аллеля 5G, что соответственно у первых приводит к торможению фибринолиза и повышению риска тромбообразования [10, 11].

Установлено, что повышенное содержание аминокислоты гомоцистеина в крови увеличивает риск тромбообразования [8]. Повышенный уровень гомоцистеина оказывает непосредственное цитотоксическое влияние на эндотелий, вызывает активацию и гиперагрегацию тромбоцитов. Кроме этого, гомоцистеин сам по себе обладает прокоагулянтными свойствами, вызывая активацию XII, V и тканевого факторов. Другими возможными механизмами являются снижение активности антитромбина III и эндогенного гепарина, а также уменьшение содержания на поверхности эндотелия сосуда тромбомодулина [12].

Одна из причин гипергомоцистеинемии связана со снижением активности фермента, участвующего в метаболизме гомоцистеина, — MTHFR. При полиморфизме C677T гена, ответственного за синтез MTHFR, нуклеотид цитозин (C) в позиции 677 заменен на тимидин (T), что приводит к замене аминокислотного остатка аланина на остаток валина в ферменте. У носителей генотипа T/T наблюдаются термоллабильность фермента и снижение его активности до 35% от среднего значения, что сопровождается повышением уровня гомоцистеина в крови [12, 13].

Анализ литературных источников показал, что распространенность генетических мутаций, ассоциированных с высоким риском ВТЭ у хирургических пациентов, недостаточно изучена. В связи с этим была сформулирована цель настоящего исследования.

Цель. Изучить встречаемость генетических маркеров венозного тромбоэмболизма (FV:G1691A, FII:G20210A, PAI-1:5G/4G и MTHFR:C677T) у пациентов, перенесших в прошлом тромбоз глубоких вен и/или тромбоэмболию легочной артерии, и у хирургических пациентов без эпизодов флеботромбоза в анамнезе.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе хирургического отделения консультативной поликлиники РНПЦ радиационной медицины и экологии человека г. Гомеля. Объект исследования составили пациенты (n=54), страдающие желчнокаменной болезнью. Все исследуемые были разделены на две группы. В первую (n=29, 12 мужчин и 17 женщин, средний возраст ($M \pm \sigma$) — $59,4 \pm 12,4$ лет вошли пациенты, перенесшие в прошлом ТГВ нижних конечностей и/или ТЭЛА. Венозные тромбозы и эмболии не были спровоцированными, т.е. развились не после травмы, операции или онкологического заболевания. Факты наличия ТГВ были подтверждены протоколами ультразвукового сканирования вен нижних конечностей. Вторую группу (n=25, 9 мужчин и 16 женщин, средний возраст $54,7 \pm 8,4$ года ($M \pm \sigma$)) составили пациенты без эпизодов ВТЭ в анамнезе. Группы не различались по полу (уровень значимости для критерия χ^2 $p=0,901$) и возрасту ($p=0,092$ для критерия Манна-Уитни). Все участники тестирования дали свое письменное согласие. Исследование было одобрено этическим комитетом учреждения.

Тестирование мутаций/полиморфизма генов проводилось на базе лаборатории молекулярной генетики РНПЦ радиационной медицины и экологии человека г. Гомеля. Материалом для исследования служила цельная периферическая венозная кровь. Экстракцию ДНК осуществляли посредством набора реагентов «ДНК-Сорб-В» (Амплисенс, РФ) в соответствии с инструкцией по применению. Проводили молекулярно-генетический анализ четырех основных факторов, ассоциированных с предрасположенностью к тромботическим осложнениям: FV:R506Q (G1691A), FII:G20210A, MTHFR:A223V (C677T) и PAI-1:5G/4G. Тестирование осуществляли методом полимеразной цепной реакции с использованием трех различных олигонуклеотидных праймеров для выявления каждого генетического полиморфизма (мутации) (таблица 1).

Детекцию результатов амплификации осуществляли посредством агарозного гелевого электрофореза и окраской бромистым этидием в камере SE-2 (Helicon, РФ) с источником питания Эльф-4 (ДНК-технология, РФ). В качестве гелевого и электродного буфера был использован Трис-ЭДТА-боратный раствор pH 8,0 с 0,05% бромистым этидием. Продукты амплификации объемом 7,5 мкл смешивались с 2,5 мкл загрузочного буфера (70% водный раствор глицерина и 0,05% бромфеноловый синий) и вносили в лунки 1,7% агарозного геля.

Таблица 1

Основные характеристики олигонуклеотидных праймеров и полимеразной цепной реакции

Ген	Мутация/ Полиморфизм	Нуклеотидная последовательность праймера 5'-3'	Концентрация MgCl ₂ и параметры ПЦР
FV	FV-1691G	AACAAGGACAAAATACCTGTATTCATC	1,75 mM MgCl ₂ To=55°C 35 циклов
	FV-1691A	GTCTGTCTGTCTCTTCAAGGACAAAATACCTGTATTCTTT	
	FV-Com	CGCAGGAACAACACCATGAT	
FII	FII-20210G	CACTGGGAGCATTGAGGCGC	1,75 mM MgCl ₂ To=55°C 35 циклов
	FII-20210A	ATGAATAGTAATGGGAGCATTGAGGATT	
	FII-Com	ATGTGTTCCGCCTGAAGAAGTGGGA	
PAI-1	PAI-4G	GTCTGGACACGTGGGGA	1,75 mM MgCl ₂ To=55°C 35 циклов
	PAI-5G	GTCTGGACACGTGGGGG	
	PAI-Com	TGCAGCCAGCCACGTGATTGTCTAG	
MTHFR	MTHFR-223A	CTCTCTCTCTGAAGGAGAAGGTGTCTGCGGTAGC	1,5 mM MgCl ₂ To=64°C 10 циклов + To=57°C 27 циклов
	MTHFR-223V	GAAGGAGAAGGTGTCTGCGGAAGT	
	MTHFR-Com	AGGACGGTGCGGTGAGAGTG	

Примечание: FV – фактор V, FII – фактор II, PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена 1, MTHFR – метилентетрагидрофолатредуктаза, ПЦР – полимеразная цепная реакция.

Электрофорез проводили в течение 25 мин при 200 В. Визуализацию результатов осуществляли посредством трансиллюминатора UVT 1 (Biosom, РФ) и камеры для фотодокументирования гелей.

Статистика

Результаты исследований статистически обрабатывали с применением программы «Statistica 6.0» (StatSoft, GS-35F-5899H). Качественные номинальные признаки (генетические факторы риска развития ВТЭ) описывали в виде относительных частот и выражали в процентах. Сравнение групп по изучаемым признакам производили с использованием критерия χ^2 и критерия Манна-Уитни. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Распределение частот генотипов по исследованным локусам генов FV, FII, PAI-1 и MTHFR в изучаемых группах соответствовало равновесию Харди-Вайнберга (для всех локусов $p > 0,05$, критерий χ^2).

При исследовании Лейденской мутации V фактора свертывания крови, как видно из таблицы 2, большинство пациентов в обеих группах (75% и 96% соответственно; $p = 0,038$) имели нормальный генотип (1691G/G), не предрасполагающий к повышенному риску ВТЭ. Частота встречаемости гетерозиготной мутации Лейдена (1691G/A), ассоциируемой с высоким риском тромбоза, в группе хирургических пациентов с перенесенным ТГВ/ТЭЛА была значимо выше,

чем у пациентов без ВТЭ (25% и 4% соответственно; $p = 0,038$). Гомозиготные носители мутации гена фактора V (1691A/A) в исследовании не встречались. Исследование полиморфизма гена II фактора свертывания крови дало следующие результаты. Большинство пациентов в обеих группах были носителями нормального генотипа FII-20210G/G, который не приводит к тромбогенным осложнениям (группа 1 – 96%, группа 2 – 100%; $p = 0,349$). Гетерозиготный полиморфизм, сопряженный с высоким риском ВТЭ, – FII-20210G/A – обнаружен лишь у одного пациента с развившимся тромбозом (4%), в группе же хирургических пациентов без ТГВ/ТЭЛА в анамнезе таких изменений генов не было. Гомозиготный полиморфизм FII-20210A/A, ассоциированный с очень высоким риском ВТЭ, отсутствовал в обеих группах исследуемых, что объясняется его редкостью. Таким образом, достоверных различий в полиморфизме гена протромбина между группами исследованных не обнаружено ($p = 0,349$).

При тестировании пациентов на носительство гена PAI-1 обнаружено, что генотипы, ассоциированные, по данным литературы, с повышенным тромбогенным риском (PAI-1:5G/4G и PAI-1:4G/4G), были представлены в подавляющем большинстве случаев в обеих группах (90% в группе 1 и 88% в группе 2; $p = 0,751$). Полиморфизм PAI-1:5G/4G выявлялся у 18 пациентов (62%), перенесших в прошлом ТГВ/ТЭЛА, и у 13 пациентов (52%) без эпизодов ВТЭ в анамнезе ($p = 0,456$). В отношении еще более тромбогенного, по литературным данным, полиморфизма PAI-1:4G/4G наблюдалась схожая закономерность: последний обнаружен у 8

Таблица 2

Распределение мутаций и полиморфизма основных генов, ассоциированных с венозным тромбозом, у пациентов с хирургической патологией

Ген	Генотип	Группа 1 (n=29), абс. (%)	Группа 2 (n=25), абс. (%)	Уровень значимости p для критерия χ^2	
FV	FV-1691G/G	22 (75%)	24 (96%)	0,038**	0,038**
	FV-1691G/A*	7 (25%)	1 (4%)	0,038**	
	FV-1691A/A*	0 (0%)	0 (0%)	—	
FII	FII-20210G/G	28 (96%)	25 (100%)	0,349	0,349
	FII-20210G/A*	1 (4%)	0 (0%)	0,349	
	FII-20210A/A*	0 (0%)	0 (0%)	—	
PAI-1	PAI-5G/5G	3 (10%)	3 (12%)	0,847	0,751
	PAI-5G/4G*	18 (62%)	13 (52%)	0,456	
	PAI-4G/4G*	8 (28%)	9 (36%)	0,507	
MTHFR	MTHFR-677C/C	20 (69%)	13 (52%)	0,202	0,416
	MTHFR-677C/T*	8 (28%)	10 (40%)	0,335	
	MTHFR-677T/T*	1 (3%)	2 (8%)	0,467	

Примечание: * — генотипы, предрасполагающие к флелотромбозу; ** — значимые различия в частоте встречаемости генотипов (по критерию χ^2 , при $p < 0,05$).

пациентов (28%) первой группы и у 9 пациентов (36%) группы 2 ($p=0,507$). Как видно, значимых числовых различий в группах выявлено не было.

Еще одним из тестируемых факторов риска развития венозного тромбоза являлся полиморфизм гена, ответственного за синтез фермента MTHFR, биологическая роль которого состоит в контроле уровня гомоцистеина в крови. Гетерозиготное носительство (677C/T) обнаружили у 28% пациентов с ВТЭ и у 40% хирургических пациентов без венозного тромбоза ($p=0,335$). Наиболее высокий тромбогенный риск связывают с генотипом MTHFR-677T/T [12]. Пациенты с таким генотипом (гомозиготные носители) выявлены в 3% случаев в группе 1 и в 8% — в группе 2 ($p=0,467$).

Обсуждение

По данным литературы, распространенность Лейденской мутации V фактора свертывания крови в европейской популяции составляет 4-6% [14]. У пациентов, перенесших ТЭЛА и/или ТГВ, данная генетическая абберация выявляется в 20-40% случаев [8]. В нашем исследовании тромбогенная мутация Лейдена (1691G/A) у хирургических пациентов без эпизодов ВТЭ в анамнезе обнаружена в 4% случаев, а у пациентов, имевших тромбофлебические осложнения, последняя встречалась значительно чаще — в 25% случаев ($p=0,038$). Эти результаты согласуются с мировыми данными. Отсутствие в исследовании пациентов — носителей гомозиготной мутации (1691A/A) гена V фактора объясняется редкостью данного генетического дефекта, что согласуется с результатами других исследователей [5, 8].

Встречаемость полиморфизма гена протромбина, ассоциированного с повышенным риском ВТЭ (G20210A), среди здоровых людей европеоидной расы, согласно литературным данным, составляет 3%, а при возникновении тромбозов данный полиморфизм встречается в 5-18% случаев [3, 4, 8]. Полученные во время исследования результаты несколько отличались от литературных: среди пациентов без ВТЭ в анамнезе тромбогенный полиморфизм FII-20210G/A не встречался, а у пациентов, перенесших ТГВ и/или ТЭЛА, был выявлен в 4% случаев. На основании того, что статистически значимых различий в группах исследованных получено не было ($p=0,349$), можно предположить, что наличие полиморфизма FII-20210G/A не оказывает существенного влияния на вероятность развития ВТЭ.

Полиморфизмы PAI-1:5G/4G и PAI-1:4G/4G, ассоциированные, по данным литературы, с повышенным риском развития ВТЭ, в зависимости от расовой принадлежности встречаются в диапазоне от 25% до 59% [15]. В исследовании, описанном выше, такие генетические аномалии присутствовали чаще — у 9 из 10 пациентов каждой из групп ($p=0,751$). Учитывая тот факт, что венозный тромбоз имел место лишь у исследуемых первой группы, можно предположить, что генетические изменения PAI-1 не вносят существенного вклада в развитие ВТЭ.

По литературным данным, носительство T-аллеля в гене MTHFR достаточно широко распространено в популяции. У лиц европеоидной расы частота гетерозигот C/T составляет около 30%, а гомозигот T/T — около 10-12% [7, 10]. В исследовании, описанном выше, были получены схожие результаты: полиморфизм

МТНFR-677С/Т выявлен у 28% пациентов группы 1 и у 40% пациентов группы 2, а генетическая аномалия МТНFR-677Т/Т в группах у 3% и у 8% пациентов соответственно. Как видно, значимых различий ($p=0,335$) в полиморфизме 677С/Т у пациентов с ВТЭ и у пациентов без ТГВ/ТЭЛА получено не было, равно как и в полиморфизме 677Т/Т ($p=0,467$), что не позволяет судить о выраженном тромбогенном потенциале генетической аномалии МТНFR.

Выводы

1. Врожденные предикторы венозного тромбоза (FV:G1691A, FII:G20210A, МТНFR:C677Т и PAI-1:5G/4G) были выявлены с различной частотой как у пациентов, перенесших в прошлом тромбоз глубоких вен и/или легочную тромбоэмболию, так и у хирургических пациентов без флеботромбоза в анамнезе.

2. Мутация FV:G1691A Лейдена определялась достоверно чаще у пациентов, перенесших тромбоз глубоких вен и/или тромбоэмболию легочной артерии, чем у хирургических пациентов без венозного тромбоза в анамнезе (25% и 4% соответственно; $p=0,038$).

3. Встречаемость таких генетических маркеров флеботромбоза, как мутация FII:G20210A, полиморфизм PAI-1:5G/4G и МТНFR:C677Т, у пациентов с венозными тромботическими осложнениями и у пациентов без таковых не имела существенных различий ($p=0,349$; $p=0,751$; $p=0,416$ соответственно).

4. Присутствие Лейденской мутации V фактора свертывания у хирургических пациентов повышает риск тромботических осложнений в послеоперационном периоде. Наличие у пациентов генетических дефектов FII, PAI-1, МТНFR существенно не влияет на вероятность развития послеоперационного тромбоза.

Финансирование

Работа выполнялась в соответствии с планом научных исследований РНПЦ радиационной медицины и экологии человека.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что конфликт интересов отсутствует.

Одобрение комитета по этике

Проведение данного исследования одобрено локальным этическим комитетом РНПЦ радиационной медицины и экологии человека.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинический протокол лечения и профилактики венозной тромбоэмболии: Приказ М-ва здравоохранения Респ Беларусь 150; 14.02.2011 [Электронный ресурс]. 2011 [Дата доступа: 12.12.2016]. Available from: http://minzdrav.gov.by/ru/static/spavochno-infirm/protololy_lechenia/protokoly_2011
2. Белоенко ЕД, Волощенко АН, Болтрукевич СИ, Прасмыцкий ОТ, Богомолов АН, Эйсмонт ОЛ, Ильясевич ИА, Мавричев СА. Профилактика и лечение тромбоэмболических осложнений в травматологии и ортопедии: практ пособие. Минск, РБ: В.И.З.А. Групп; 2006. 171 с.
3. Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombosis: prevalence, risk, and interaction. *Semin Hematol.* 1997 Jul;34(3):171-87.
4. Holst AG, Jensen G, Prescott E. Risk factors for venous thromboembolism: results from the Copenhagen City Heart Study. *Circulation.* 2010 May 4;121(17):1896-903. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.921460.
5. Arnoud E, Reny JL, Emmerich J, Aiach M. Thrombose veineuse et anomalies génétiques de l'hémostase. *Sang Thrombose Vaisseaux.* 2000;12(7):426-32.
6. Meltzer ME, Lisman T, de Groot PG, Meijers JC, le Cessie S, Doggen CJ, Rosendaal FR. Venous thrombosis risk associated with plasma hypofibrinolysis is explained by elevated plasma levels of TAFI and PAI-1. *Blood.* 2010 Jul 8;116(1):113-21. doi: 10.1182/blood-2010-02-267740.
7. Jusić-Karić A, Terzić R, Jerkić Z, Avdić A, Poanin M. Frequency and association of 1691 (G>A) FVL, 20210 (G>A) PT and 677 (C>T) MTHFR with deep vein thrombosis in the population of Bosnia and Herzegovina. *Balkan J Med Genet.* 2016 Aug 2;19(1):43-50. eCollection 2016 Jul 1.
8. Caprini JA, Glase CJ, Anderson CB, Hathaway K. Laboratory markers in the diagnosis of venous thromboembolism. *Circulation.* 2004 Mar 30;109(12 Suppl 1):14-8. doi: 10.1161/01.CIR.0000122869.59485.36.
9. Hosseini S, Kalantar E, Hosseini MS, Tabibian S, Shamsizadeh M, Dorgalaleh A. Genetic risk factors in patients with deep venous thrombosis, a retrospective case control study on Iranian population. *Thromb J.* 2015 Nov 10;13:35. doi: 10.1186/s12959-015-0064-y. eCollection 2015.
10. Miranda-Vilela AL. Role of polymorphisms in factor V (FV Leiden), prothrombin, plasminogen activator inhibitor type-1 (PAI-1), methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) and cystathionine-synthase (CBS) genes as risk factors for thrombophilias. *Mini Rev Med Chem.* 2012 Sep 1;12(10):997-1006. doi: 10.2174/138955712802762338.
11. Glueck CJ, Phillips H, Cameron D, Wang P, Fontaine RN, Moore SK, Sieve-Smith L, Tracy T. The 4G/4G polymorphism of the hypofibrinolytic plasminogen activator inhibitor type 1 gene: an independent risk factor for serious pregnancy complications. *Metabolism.* 2000 Jul;49(7):845-52. doi: 10.1053/meta.2000.6749.
12. Гипергомоцистеинемия как этиологический фактор репродуктивной недостаточности при тромбофилии [Электронный ресурс]. 2017 [Дата доступа: 25.02.2017]. Available from: <http://newlab-med.ru/vracham/poleznaya-informacziya/gipergomocisteinemiya-kak-etilogicheskij-faktor-reproduktivnoj-nedostatocnosti-pri-trombofilii.html>
13. Lee YH, Song GG. Plasminogen activator in-

hibitor-1 4G/5G and the MTHFR 677C/T polymorphisms and susceptibility to polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014 Apr;175:8-14. doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.12.030.

14. Strandberg K, Stenflo J, Nilsson C, Svensson PJ. APC-PCI complex concentration is higher in patients with previous venous thromboembolism with Factor V Leiden. *J Thromb Haemost.* 2005 Nov;3(11):2578-80. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01617.x.

15. Isordia-Salas I, Leacos-Miranda A, Sainz IM, Reyes-Maldonado E, Borrayo-Sánchez G. Association of the plasminogen activator inhibitor-1 gene 4G/5G polymorphism with ST elevation acute myocardial infarction in young patients. *Rev Esp Cardiol.* 2009 Apr;62(4):365-72. doi: 10.1016/S1885-5857(09)71663-9. [Article in English, Spanish]

REFERENCES

1. Klinicheskii protokol lecheniia i profilaktiki venoznoi trombembolii: Prikaz M-va zdravookhraneniia Resp Belarus' 150; 14.02.2011 [Elektronnyi resurs]. 2011 [Data dostupa: 12.12.2016]. Available from: http://minzdrav.gov.by/ru/static/spavochno-infirmit/protololy_lecheniia/protokoly_2011 (in Russ.)
2. Beloenko ED, Volosheniuk AN, Boltrukevich SI, Prasmytskii OT, Bogomolov AN, Eismont OL, Il'iashevich IA, Mavrichiev SA. Profilaktika i lechenie tromboembolicheskikh oslozhenii v travmatologii i ortopedii: prakt posobie. Minsk, RB: V.I.Z.A. Grupp; 2006. 171 p. (in Russ.)
3. Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombosis: prevalence, risk, and interaction. *Semin Hematol.* 1997 Jul;34(3):171-87.
4. Holst AG, Jensen G, Prescott E. Risk factors for venous thromboembolism: results from the Copenhagen City Heart Study. *Circulation.* 2010 May 4;121(17):1896-903. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.921460.
5. Arnoud E, Reny JL, Emmerich J, Aiach M. Thrombose veineuse et anomalies génétiques de l'hémostase. *Sang Thrombose Vaisseaux.* 2000;12(7):426-32.
6. Meltzer ME, Lisman T, de Groot PG, Meijers JC, le Cessie S, Doggen CJ, Rosendaal FR. Venous thrombosis risk associated with plasma hypofibrinolysis is explained by elevated plasma levels of TAFI and PAI-1. *Blood.* 2010 Jul 8;116(1):113-21. doi: 10.1182/blood-2010-02-267740.
7. Jusić-Karić A, Terzić R, Jerkić Z, Avdić A, Poanin M. Frequency and association of 1691 (G>A) FVL, 20210 (G>A) PT and 677 (C>T) MTHFR with deep

- vein thrombosis in the population of Bosnia and Herzegovina. *Balkan J Med Genet.* 2016 Aug 2;19(1):43-50. eCollection 2016 Jul 1.
8. Caprini JA, Glase CJ, Anderson CB, Hathaway K. Laboratory markers in the diagnosis of venous thromboembolism. *Circulation.* 2004 Mar 30;109(12 Suppl 1):14-18. doi: 10.1161/01.CIR.0000122869.59485.36.
9. Hosseini S, Kalantar E, Hosseini MS, Tabibian S, Shamsizadeh M, Dorgalaleh A. Genetic risk factors in patients with deep venous thrombosis, a retrospective case control study on Iranian population. *Thromb J.* 2015 Nov 10;13:35. doi: 10.1186/s12959-015-0064-y. eCollection 2015.
10. Miranda-Vilela AL. Role of polymorphisms in factor V (FV Leiden), prothrombin, plasminogen activator inhibitor type-1 (PAI-1), methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) and cystathionine-synthase (CBS) genes as risk factors for thrombophilias. *Mini Rev Med Chem.* 2012 Sep 1;12(10):997-1006. doi: 10.2174/138955712802762338.
11. Glueck CJ, Phillips H, Cameron D, Wang P, Fontaine RN, Moore SK, Sieve-Smith L, Tracy T. The 4G/4G polymorphism of the hypofibrinolytic plasminogen activator inhibitor type 1 gene: an independent risk factor for serious pregnancy complications. *Metabolism.* 2000 Jul;49(7):845-52. doi: 10.1053/meta.2000.6749.
12. Gipergomotsisteinemiia kak etiologicheskii faktor reproduktivnoi nedostatochnosti pri trombofilii [Elektronnyi resurs]. 2017 [Data dostupa: 25.02.2017]. Available from: <http://newlab-med.ru/vracham/poleznaya-informaciya/gipergomotsisteinemiya-kak-etilogicheskij-faktor-reproduktivnoj-nedostatochnosti-pri-trombofilii.html> (in Russ.)
13. Lee YH, Song GG. Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G and the MTHFR 677C/T polymorphisms and susceptibility to polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014 Apr;175:8-14. doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.12.030.
14. Strandberg K, Stenflo J, Nilsson C, Svensson PJ. APC-PCI complex concentration is higher in patients with previous venous thromboembolism with Factor V Leiden. *J Thromb Haemost.* 2005 Nov;3(11):2578-80. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01617.x.
15. Isordia-Salas I, Leacos-Miranda A, Sainz IM, Reyes-Maldonado E, Borrayo-Sánchez G. Association of the plasminogen activator inhibitor-1 gene 4G/5G polymorphism with ST elevation acute myocardial infarction in young patients. *Rev Esp Cardiol.* 2009 Apr;62(4):365-72. doi: 10.1016/S1885-5857(09)71663-9. [Article in English, Spanish]

Адрес для корреспонденции

246040, Республика Беларусь,
г. Гомель, ул. Ильича, 290,
РНПЦ радиационной медицины
и экологии человека,
хирургическое отделение
консультативной поликлиники,
тел. раб.: +375-232-38 96 36,
e-mail: igor-sanets@yandex.ru,
Санец Игорь Александрович

Сведения об авторах

Санец Игорь Александрович, врач-хирург, хирургическое отделение консультативной поликлиники, РНПЦ радиационной медицины и экологии чело-

Address for correspondence

246040, The Republic of Belarus,
Gomel, Ilyich Str., 290,
Republican Scientific Center
for Radiation Medicine and Human Ecology,
Surgical Unit of the Consultative Polyclinic,
Tel. office: +375-232-38 96 36,
e-mail: igor-sanets@yandex.ru,
Sanets Igor A.

Information about the authors

Sanets Igor A., Surgeon, Surgical Unit of the Consultative Polyclinic, the Republican Scientific Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel,

века, г. Гомель, Республика Беларусь.

<http://orcid.org/0000-0001-5777-3416>

Ярец Юлия Игоревна, к.м.н., доцент, заведующий клинико-диагностической лабораторией, РНПЦ радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель, Республика Беларусь.

<http://orcid.org/0000-0001-8879-5079>

Силин Аркадий Евгеньевич (Silin Arkadi), к.б.н., заведующий лабораторией молекулярной генетики РНПЦ радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель, Республика Беларусь.

<http://orcid.org/0000-0003-2387-554x>

Аничкин Владимир Владимирович (Anichkin Vladimir), д.м.н., профессор, профессор кафедры хирургических болезней №3 с курсом урологии, Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Республика Беларусь.

<http://orcid.org/0000-0002-9022-5320>

Republic of Belarus.

<http://orcid.org/0000-0001-5777-3416>

Yarets Yuliya I., PhD, Associate Professor, Head of the Clinical and Diagnostic Laboratory, the Republican Scientific Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Republic of Belarus.

<http://orcid.org/0000-0001-8879-5079>

Silin Arkadij E., PhD, Head of the Laboratory of Molecular Genetics, the Republican Scientific Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Republic of Belarus.

<http://orcid.org/0000-0003-2387-554x>

Anichkin Vladimir V., MD, Professor, Professor of the Department of Surgical Diseases №3 with the Course of Urology, Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus.

<http://orcid.org/0000-0002-9022-5320>

Информация о статье

Поступила 29 июня 2017г.

Принята в печать 27 ноября 2017 г.

Доступна на сайте 2 апреля 2018 г.

Article history

Arrived 29 June 2017

Accepted for publication 27 November 2017

Available online 2 April 2018